

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-007413

(43)Date of publication of application : 14.01.1982

(51)Int.Cl.

A61K 9/70
// A61F 13/02
A61L 15/06

(21)Application number : 55-080663

(71)Applicant : NITTO ELECTRIC IND CO LTD

(22)Date of filing : 14.06.1980

(72)Inventor : OTSUKA SABURO

YOSHIKAWA TOSHIYUKI

HORIUCHI TETSUO

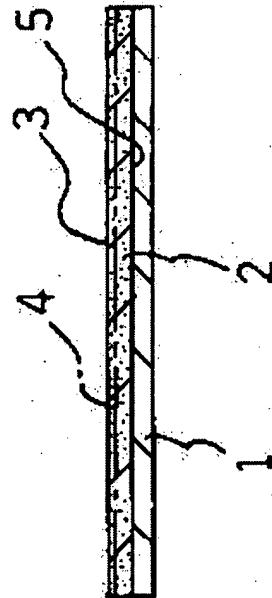
ITO YUSUKE

(54) PLASTER

(57)Abstract:

PURPOSE: A plaster useful for remedying the affected part of the body having improved prolonged effect of a drug, obtained by making the crosslinking density of a drug-containing tacky polymer layer formed on a substrate impermeable to the drug higher at the outside part of the polymer layer than at its inside part so that the diffusion rate of the drug is controlled.

CONSTITUTION: In a plaster useful for remedying the affected part of the body or administrating a medicine to the circulatory system by applying a polymer layer to the surface of the body, comprising the tacky polymer layer 2 consisting of a drug and optionally drug releasing auxiliary on the substrate 1 impermeable to the drug, the crosslinking density is made higher at the outside part (the exposed surface) 3 of the polymer layer than the inside part (the bonding interface of the substrate) 5 so that the abrupt diffusion transfer of the drug in the polymer layer is suppressed by the outside layer having high crosslinking density and the drug is released prolongably. The thickness of the outside layer 3 is about 1/50W1/2 the whole tacky polymer layer 2, and usually about 3W20μ from the outside surface of the polymer layer preferably.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57-7413

⑫ Int. Cl.³
A 61 K 9/70
JA 61 F 13/02
A 61 L 15/06

識別記号

府内整理番号
7057-4C
6617-4C
6617-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)1月14日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ 貼付剤

⑮ 特 要 昭55-80663
⑯ 出 願 昭55(1980)6月14日
⑰ 発明者 大塚三郎
茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内
⑱ 発明者 吉川利之
茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑲ 発明者 堀内哲夫

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑳ 発明者 伊藤祐輔

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

㉑ 出願人 日東電気工業株式会社

茨木市下穂積1丁目1番2号

㉒ 代理人 弁理士 桑原邦夫

明細書

1. 発明の名称

貼付剤

2. 特許請求の範囲

① 薬剤不透性の支持体上に薬剤含有の粘着性ポリマー層を設けた貼付剤において、上記のポリマー層の外側の架橋密度を内面側に較べて大きくしたことを特徴とする貼付剤。

3. 発明の詳細な説明

この発明は身体の疾患部の治療ないし循環系へ薬を投与するために身体に直接貼り付ける貼付剤に関する。

従来、この種の貼付剤としてプラスチックフィルムなどの支持体に薬剤と通常この薬剤の放出を促進する放出補助物質なるものを溶解させた粘着性ポリマー層を設けたものが知られているが、一般に薬剤の徐放性に劣り薬効が短時間に消失する欠点があつた。

この発明は上記の欠点を解消せんとするもので、以下四圖を参考にして説明する。

第1図はこの発明の貼付剤の一例を示したもので、図中1は合成樹脂フィルム、合成樹脂と金属との複合フィルム、不透性発泡シートの如き薬剤不透性の支持体、2はこの支持体1上に設けられた薬剤と保すれば薬剤の放出を促進する放出補助物質とを含む天然ゴム系、合成ゴム系、スチレン-イソブレン-ステレンブロックポリマー系、ポリアクリル酸エステル系、ポリビニルエーテル系、ポリイソブテン系、シリコーン樹脂系などの粘着性ポリマー層で、この層2の外側(露出表面)3側(たとえば図中一点鎖線4位置までの表面部分)の架橋密度が内面(支持体銀合面)5側に較べて大きくなっている。

ここで粘着性ポリマー層2は一般に薬剤などを含ませた粘着性ポリマー組成物を支持体1上に直接塗布乾燥するか、あるいは一旦制剤ライナーに空設した後支持体1に接着させ、次いで外側3側の架橋密度が内面4側に較べて大きくなるよう下記の如き処理を施すことによつて形成される。代表的な架橋処理としてはポリマー層表面

を剥離紙で覆つた状態で電離性放射線を照射する方法、あるいはポリマー層表面に予め多官能性アクリル系ないしビニル系モノマーや感光性モノマーの如き架橋助剤を適量噴霧した状態で電離性放射線や紫外線を照射する方法などがある。その他チウラム系化合物、多官能性エポキシ化合物などの公知の報徴剤をポリマー層表面に噴霧した後加熱しないし好ましくは非加熱下で所定時間放置する方法でもよい。

このような手段で架橋処理された粘着性ポリマー層②はこの層全体が均等に架橋されるのではなく、粘着性ポリマー相互を結合する架橋結合の量つまりは架橋密度が外側で大きくなり、内面側には全く架橋結合が導入されないかまたはごく僅か導入されるに止まる。

なお粘着剤層②に含まれる薬剤は粘着性ポリマー層②を構成するポリマー成分に溶解して身体面に移行ないし吸収させることができるものであればとえばコルチコステロイド類、麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗菌性物質、抗真菌剤、鎮痛消炎剤、

サリチル酸ナトリウムなどが、それぞれ挙げられる。

また角質軟化剤、ビタミンAおよびけいれん止めとしてサリチル酸、ビタミンA、アトロビン、メスコボールアミンプロマイドなどを挙げることができる。さらに全身性薬としてのレセルビン、クロニジンなどの降圧剤、エリスロマイシン、クロラムフェニコール、セファレキシン、テトラサイクリン、ネオマイシン硫酸塩、オキシテトラサイクリン、ペニシリンなどの抗生素、バルビュレート、ジアゼパム、ニトラゼパム、クロルプロマジンなどの中枢抑制作用剤、ニトログリセリン、イソソルバイトジナイトレートなどの血管拡張剤などが挙げられる。

また上記の薬剤とともに配合されることがある放出補助物質は单纯には身体面に対する薬剤の放出を促進するものと定義することができるが、これには粘着剤層内の薬剤の溶解性や拡散性を良くする機能を有するもの、また角質の保水能、角質軟化性、角質浸透性(ルーズ化)、透通助剤や

角質軟化剤、ビタミン剤、けいれん止めなど、また全身性薬としての鎮静剤、鎮静剤、セホルモン剤、抗糖尿病剤、降圧剤、抗生素質、中枢抑制作用剤、血管拡張剤などがある。これら薬剤はその種類に応じて目的とする治療ないし投与効果を得るために選択される。

コルチコステロイド類としては酢酸プレゾニゾロン、プレゾニゾロン、酢酸ヒドロコルチド、ヒドロコルチド、デキサメタゾン、フルオキシノンアセトニド、ベクメツゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド、フルオキシノニドなどが挙げられる。麻酔剤としてはベンゾカイン、リドカイン、アミノ安息香酸エチルなどが、抗ヒスタミン剤としては塩酸ジフェンヒドロミン、塩酸イソサイベンゾル、ジフェニールイミダゾールなどが、抗菌性物質としては塗化ベンザルコニウム、ニトロフラゾンなどが、抗真菌剤としてはナイスタチン、ウンデシレン酸などが、鎮痛消炎剤としてはインドメタシン、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、サリチル酸アミド、

毛孔閉孔剤としての他らき、皮膚の界面状態を変える機能の如き揮发吸収性を良くする機能を有するもの、さらに上記の両機能を併有するものはこれら機能に加えて薬剤の発効をより高くする薬効促進の機能をも有しているものなどが広く包含される。

これら放出補助物質の具体例としては、たとえばジエテレングリコール、プロピレングリコール、ポリエテレングリコールの如きグリコール類(主に薬剤溶解性)、オリーブ油、スクアレン、ラノリンなどの油脂類(主に薬剤溶解性)、尿素、アラントインの如き尿素誘導体(主に角質の保水能)、ジメチルデシルホスホキサイド、メチルオクテルスルホキサイド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルビロリドン、イソソルビトール、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルフオキシド、ジメチルホルムアミドなどの極性溶剤(主に角質浸透性)、サリチル酸(主に角質軟化性)、アミノ酸(主に浸透助剤)、ニコテン酸ベンゾイル(主に毛孔閉孔剤)、ラウリル硫酸ソーダ(主に皮膚の界面状態

を含むる薬剤)、サロコール(脛皮吸収性良好な薬剤と併用)などが挙げられる。その他ジイソプロピルアジペート、フタル酸エステル、ジエチルセバケートの如き可塑剤、流動パラフィンの如き炭化水素類、各種乳化剤、エトキシ化ステアリルアルコール、グリセリンの高級エステルエーテル、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸エチルなどを挙げることができる。

第2図はこの発明の貼付剤の他の例を示したもので、支持体1上に設けられた薬剤含有の粘着性ポリマー層2が粘着性を実質的に有しないポリマー層2Aと粘着性を有するポリマー層2Bとの二層構造にされ、上記ポリマー層2Bの外側(たとえば図中一点鉛線4位置までの表面部分)の架橋密度が前記同様の方法で大きくされたものである。ここで粘着性を實質的に有しないポリマー層2Aはたとえば軟質ポリ塩化ビニル、軟質ポリアミド樹脂、ポリビニルアルコール、ポリオレフィン樹脂、ポリアクリル酸樹脂などのポリマー組成物に薬剤と必要に応じて放出補助物質を配合して

によって抑えられるから、上記のポリマー層を身体面に貼り合わせたときに身体の突起部ないし褶皺部に対して薬剤をより長期的に投与でき、結果として従来に較べて薬効の持続性を改善することができる。

また薬剤含有の粘着性ポリマー層の架橋密度を層全体で均等になしたときには薬剤の拡散速度の調整が難しくなり、架橋密度が大きくなりすぎると薬効を保しきるに必要な薬剤量を身体面に対して充分に供給できないなどの問題が生じてくるが、前記この発明の構成の如く外側だけを密に架橋させる方法によればこのような問題を生じさせることはない。

なおこの発明において架橋密度を大きくする外表面部分があまりに厚くなりすぎると薬剤の拡散速度を過度に調整できなくなってくることから、一般には上記部分の厚みが粘着性ポリマー層全体厚の $1/50 \sim 1/2$ 程度、あるいはポリマー層外側から通常3~20μ程度までとなるようにするのが望ましい。この設定はポリマー層外面に噴霧す

るものから形成され、また粘着性を有するポリマー層2Bは第1図の場合と同様の薬剤ないし放出補助物質を含む粗成物を上記ポリマー層2A上に接着しないし転着させて形成される。

また第3図は上記の如く二層構造にされた粘着性ポリマー層2における粘着性を有するポリマー層2Bの厚みを可及的に薄くしてこのポリマー層2B全體の架橋密度を大きくしたものである。かかる構成にあつては架橋処理法として前記方法以外に粘着性を有するポリマー粗成物に予め適量の架橋剤ないし架橋助剤を配合し、これよりポリマー層2Bを形成した後に加熱しないし非加熱下で所定時間放置するかまたは放射線や紫外線を照射する方法を採つてもよい。

このようにこの発明の貼付剤は薬剤不透性の支持体上に設けられた薬剤含有の粘着性ポリマー層の外側の架橋密部を内面側に比べて大きくしたことと特徴とするものであつて、この貼付剤によれば粘着性ポリマー層内の薬剤の急激な拡散移動が架橋密度を大きくし密密にした露山表面層

る架橋剤ないし架橋助剤の量や照射量などを調節することにより、また第3図の構成にあつては粘着性を有するポリマー層2B形成用のポリマー粗成物に添加する架橋剤ないし架橋助剤の量や照射量などを調節することにより、簡単に行なえるものである。

以下にこの発明の実施例を記載してより具体的に説明する。なお以下において部とあるは重複部を意味するものとする。

実施例1

2-エチルベキシルアクリレート9リ部とブチルメタクリレート10部とからなるモノマー混合物を小型ニードルに仕込み、密閉器換気アゾビスイソブチロニトリル0.1部を重合開始剤として60℃で反応させ、約1.5分後に急冷して反応を停止させた。得られた反応生成物は粘度が7.90ボイズでありポリマー成分以外に少量の未反応モノマーないしオリゴマーを含んでいた。この反応生成物100部に対してイソソルバイドジナイトレート2.5部をニードルにより分散溶解させ、これを

特開昭57-7413(4)

べるため下記の水中放出性試験を行なつた。

〈水中放出性試験〉

各貼付剤から 4×4 cmの試験片を作成し、これを 20.0μ の水中(30℃)に没漬し、所定時間毎に薬剤の放出量を調べた。なお実施例1のイソソルバイドジナイトレートはヘキサンを用いて試験液より薬剤を抽出し、ガスクロマトグラフィーにより定量した。また実施例2のインドゾタシンは試験液を直接紫外線分光器(320nm波長)にかけてその吸光度を調べ、予め測定した検量線によって薬剤量を求めた。

第4図および第5図はそれぞれ上記の試験結果を示したものである。第3図において、曲線-1は実施例1の結果、曲線-1'は実施例1におけるエチレングリコールジアクリレートモノマーの塗布および電離性放射線の照射を行なわなかつた場合の結果、曲線-1''は実施例1のエチレングリコールジアクリレートモノマーを反応生成物に直接添加とともに化粧品から塗布後放射線を8Mrad照射して、露出表面層の架橋密度が大きくなれたこの発明の貼付剤をつくつた。

実施例2

イソオクタルアクリレート30部、2-エトキシエチルアクリレート65部およびアクリル酸5部からなるポリマーの酢酸エチル溶液にインドゾタシン2部を添加し、これを不連続発泡ポリ塩化ビニル発泡体シートに乾燥後の厚さが 200μ になるように塗布し、0.0¹で8分間乾燥して粘着性ポリマー層を形成した。次いでこのポリマー層表面に剝離処理した紙を貼り合わせ、この状態で上記剝離紙から電離性放射線を8Mrad照射して、露出表面層の架橋密度が大きくなれたこの発明の貼付剤をつくつた。

上記実施例1、2の貼付剤の薬剤の徐放性を調

形成した後電離性放射線を照射した場合の結果である。また第5図において、曲線-2は実施例2の結果、曲線-2'は電離性放射線の照射を行なわなかつた場合の結果である。

上記の両図から明らかのように、従来の貼付剤(1'、2')では薬剤放出量が比較的短時間のうちに飽和に達し薬効の持続性に劣っているのに対し、この発明の貼付剤は薬剤放出量の変化がゆるやかで48時間後においてもなお薬剤の放出が認められる如く薬効の持続性が非常に改善されている。また架橋密度が層全体で均質となるような剝離処理を施した貼付剤(1'')においては薬剤放出量が少くなりすぎて充分な薬効を期待できなくなる。

4図面の簡単な説明

第1図はこの発明の貼付剤の一例を示す断面図。第2図および第3図はそれぞれこの発明の貼付剤の他の例を示す断面図、第4図および第5図はそれら貼付剤の薬剤放出特性を示す特性図である。

1…薬剤不透過性の支持体、2(2A、2B)

…薬剤含有の粘着性ポリマー層。

特許出願人 日東電気工業株式会社
代理人弁理士林宣元邦夫

押し出し機により 80 μ 厚のポリエチレンシート上に 60 μ の厚さに溶融して粘着性ポリマー層を形成した。次いでこのポリマー層表面にエチレングリコールジアクリレートモノマーを $1\text{g}/\text{cm}^2$ となるように塗布した後、電離性放射線を窒素ガス気流中 5 Mrad 照射して、露出表面層の架橋密度が大きくなされたこの発明の貼付剤をつくった。

実施例 2

イソオクチルアクリレート 30 部、2-エトキシエチルアクリレート 65 部およびアクリル酸 5 部からなるポリマーの酢酸エチル溶液にインドミタシン 2 部を添加し、これを不連続発泡ポリ塩化ビニル発泡体シートに乾燥後の厚さが 200 μ になるように塗布し、90 °C で 8 分間乾燥して粘着性ポリマー層を形成した。次いでこのポリマー層表面に剝離処理した紙を貼り合わせ、この状態で上記剝離紙面から電離性放射線を 8 Mrad 照射して、露出表面層の架橋密度が大きくなされたこの発明の貼付剤をつくった。

上記実施例 1、2 の貼付剤の薬剤の徐放性を調

形成した後に電離性放射線を照射した場合の結果である。また第 5 図において、曲線-2 は実施例 2 の結果、曲線-2' は電離性放射線の照射を行なわなかつた場合の結果である。

上記の両図から明らかなように、従来の貼付剤（1-a, 2-a）では薬剤放出量が比較的短時間のうちに飽和に達し薬効の持続性に劣っているのに対し、この発明の貼付剤は薬剤放出量の変化がゆるやかで 48 時間後においてもなお薬剤の放出が認められる如く薬効の持続性が非常に改善されている。また架橋密度が周全体で均質となるような剝離処理を施した貼付剤（1-b）においては薬剤放出量が少くなりすぎて充分な薬効を期待できなくなる。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図はこの発明の貼付剤の一例を示す断面図。第 2 図および第 3 図はそれぞれこの発明の貼付剤の他の例を示す断面図、第 4 図および第 5 図はそれぞれ貼付剤の薬剤放出特性を示す特性図である。

1…遮光不透性の支持体、2（2A, 2B）

特開昭57-7413(4)

べるために下記の水中放出性試験を行なつた。

＜水中放出性試験＞

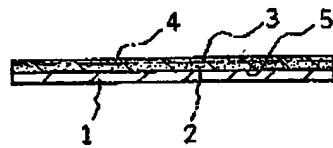
各貼付剤から $4 \times 4 \text{ cm}$ の試験片を作成し、これを 200 μ の水中（30 °C）に浸漬し、所定時間毎に薬剤の放出量を調べた。なお実施例 1 のイソオクチルアクリレートはヘキサンを用いて試験液より薬剤を抽出し、ガスクロマトグラフィーにより定量した。また実施例 2 のインドミタシンは試験液を直接紫外線分光器（320 nm 成長）にかけてその吸光度を調べ、予め測定した検量線によって薬剤量を求めた。

第 4 図および第 5 図はそれぞれ上記の試験結果を示したものである。第 3 図において、曲線-1 は実施例 1 の結果、曲線-1' は実施例 1 b におけるエチレングリコールジアクリレートモノマーの塗布および電離性放射線の照射を行なわなかつた場合の結果、曲線-1 b は実施例 1 のエチレングリコールジアクリレートモノマーを反応生成物に直接薬剤とともに添加し（添加部数は反応生成物 100 部に対して 0.1 部）、これよりポリマー層を

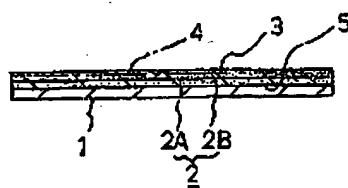
…薬剤含有の粘着性ポリマー層。

特許出願人 日東電気工業株式会社
代理人弁理士 桑宜元邦夫

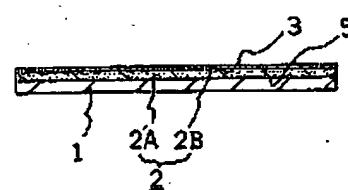
第 1 図



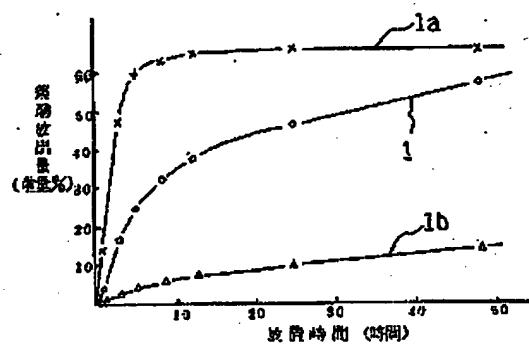
第 2 図



第 3 図



第 4 図



第 5 図

